

Aus dem Histopathologischen Institut der Universität Zürich

(Direktor: Prof. Dr. *A. v. Albertini*)

Arbeit unter Leitung von PD Dr. *J. R. Rüttner*

Die Wirkung von Kaolin im intraperitonealen Mäuseversuch

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

RAIMUND WEBER

von Wohlen (Aargau)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. *A. v. Albertini*

1952

BUCHDRUCKEREI BERICHTHAUS ZÜRICH

Aus dem Histopathologischen Institut der Universität Zürich

(Direktor: Prof. Dr. *A. v. Albertini*)

Arbeit unter Leitung von PD Dr. *J. R. Rüttner*

Die Wirkung von Kaolin im intraperitonealen Mäuseversuch *

Von RAIMUND WEBER

* 17. Mitteilung des patholog.-anatomischen Sektors der Zürcherischen Arbeitsgemeinschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Silikose in der Schweiz.



Meinem Vater
Anton Weber, Florenz,
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Als *Kaolin* (das Wort Kaolin stammt vom chinesischen Kau-ling, «hoher Hügel» in Kiangsi, in dessen Nähe sich ein Zentrum der keramischen Industrie Chinas befand) bezeichnet man ein Gestein, das hauptsächlich aus dem Mineral *Kaolinit* neben *Dickit* und *Nakrit* besteht. Diese 3 Mineralien der Kaolinitgruppe haben verwandte Eigenschaften, und ihre Trennung ist erst durch die Röntgenuntersuchung möglich geworden. Die chemische Zusammensetzung dieser 3 Aluminiumsilikate ist dieselbe: $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, oder als Strukturformel geschrieben: $\text{Al}_4(\text{OH})_8 [\text{Si}_4\text{O}_{10}]$. Kaolin entsteht bei der Verwitterung aluminiumreicher Gesteine. Das Hauptmineral der wirtschaftlich wichtigen Kaolinlager, der Kaolinit, kommt makroskopisch meist in feinschuppigen Massen vor. Spezifisches Gewicht um 2,6. Härte = 1–2. Lichtbrechung ca. 1,561–1,566.

Nach neuen Messungen (*Brindley und Robinson*) ist er triklin, das Gitter besteht aus einem hexagonalen Netz von Si–O–Tetraedern, dem eine Schicht von Al–O, OH–Oktaedern überlagert ist. Die Maße der Elementarzelle: $a = 5,14 \text{ \AA}$; $b = 8,93 \text{ \AA}$; $c = 7,37 \text{ \AA}$.

Technische Verwendung: Bekannt ist die Verwendung des Kaolins in der Keramik, aber ebenso wichtig ist er als Füllmittel in der Papierindustrie ($1/10$ des Zeitungspapiergewichtes besteht aus Kaolin). Als Füller dient er weiter in der Gummiindustrie, als Füll- und Überzugsmittel bei der Linoleumfabrikation, bei der Herstellung von Ölleidern und als Bindemittel in künstlichen Schleifsteinen. Er wird auch als mildes Poliermittel gebraucht, ist Bestandteil von Seifen, wird Zahnreinigungsmitteln beigemischt, dient zum Steifen von Baumwolle in der Textilindustrie. Er ist Bestandteil von Portland- und anderen Zementen, und man findet ihn in kosmetischen Mitteln und Kunststoffen. Endlich ist er eine wichtige Rohstoffquelle für die Aluminiumgewinnung, nachdem in den letzten Jahren spezielle Verfahren hierfür entwickelt worden sind.

Medizinische Verwendung: Pharmazeutisch findet Kaolin, gereinigt und in feinsten Korngröße, als Absorptionsmittel und als Basis verschiedener Desinfektionspulver Verwendung. Seitens lungenfachärztlicher Kreise findet Kaolin als medizinisch-therapeutisches Mittel reichlich Anwendung. *Egger und Good*, die die Technik der künstlichen Pleuraverödung als Vorbereitung für die Kavernensaugdrainage beschrieben, haben als Verödungsmittel Kaolin verwendet. Kaolin wurde (0,3 g in 1 2 cm³ aqua dest.) intrapleural appliziert, was fast immer zum Ziele führt. Als Begründung für die Wahl von Kaolin geben die Autoren an, daß «Kaolin in Wasser unlöslich und damit für den Organismus vollkommen unschädlich» sei. *Stöcklin* (1946) hat ebenfalls Kaolin in 10–20%iger Aufschwemmung (0,5–2 cm³) intrapleural als Mittel der Wahl zur Pleuraverödung emp-

fohlen. *Mordasini* und *Sighart* berichteten 1950 über 60 Fälle von unvollständigem Pneumothorax, bei denen mittels intrapleuraler Verabreichung von Kaolin (15–33 %ige Aufschwemmung in 2 cm³ sterilem destilliertem Wasser) eine starke Reizpleuritis erzeugt wurde, die durch Verödung der Pleuraspaltes in 14 Fällen zur klinischen Heilung der kavernösen Lungentuberkulose führte.

Lungenschädigungen durch Kaolin

Schon lange ist die Silikose der *Porzellanarbeiter* bekannt. Porzellan enthält neben Kaolin auch Feldspat und Quarz, wir müssen daher Staublungenerkrankungen der Porzellanarbeiter definitionsgemäß zu den Mischstaubsilikosen zählen (vgl. *Rüttner*). Von den Autoren, die sich mit der Silikose der Porzellanarbeiter eingehend befaßt haben, erwähnen wir *Pancoast* und *Pendergrass*, die 1931 eine umfangreiche röntgenologische Arbeit über die silikotischen Veränderungen in den Lungen von Porzellanarbeitern veröffentlichten, ferner *Koelsch* (1930), *Gudjonsson* (1933), *Moeller* (1934), *Kaestle* (1936) und *Mme Bouchard* (1947). Pathologisch-anatomisch wurde die Porzellannerlunge eingehend durch *Rößle* und dessen Schüler *Vollrath* (1921), in neuerer Zeit durch *Meiklejohn* (1949) bearbeitet. Übereinstimmend geben alle diese Autoren der Überzeugung Ausdruck, daß der immer anwesende Quarz die Ursache der Silikosen darstellte. So berichten *Gudjonsson* und *Jacobson* (1934) über die Sektion eines Porzellanarbeiters, der 46 Jahre im gleichen Betrieb arbeitete. Die mineralogische Untersuchung der silikotischen Lunge ergab Quarz und Kaolin. *Sundius*, *Bygden* und *Bruce* haben die silikotische Lunge eines Tellerformers mineralogisch untersucht und stellten fest, daß die Hauptmenge (= 61,6 %) des in der Lunge gefundenen Staubes aus Kaolin bestand. *Middleton*, der sich ebenfalls mit der Silikose der Porzellanarbeiter befaßte, berichtete (1936) über 3 Fälle von Silikose bei Arbeitern in Cornwall, dem größten Kaolinvorkommen der Welt. Leider fehlen Sektionsberichte und mineralogische Untersuchungen dieser Lungen.

Meyer wies (1938) auf die Staublungenerkrankungen in Trockenfarbfabriken hin, wo Kaolin (Weißerde) insbesondere als Verschnittmittel und Substrat reichlich Anwendung findet. 1939 veröffentlicht *Hagen* 4 Fälle von Silikose bei Arbeitern aus der Erdfarbenindustrie. Bei den weißen Erdfarben bildet Kaolin den Grundstoff, wobei Quarz praktisch nur in Spuren anwesend ist.

Ein Jahr später berichtet *Hagen* über Staublungenveränderungen bei Arbeit an künstlichen Schleifkörpern. Die künstlichen Schleifkörper bestehen aus Karborund (Ersatz des Sandsteines aus prophylaktischen Gründen), enthalten jedoch als Bindemittel nebst Gummi und Bakelit auch Kaolin und Feldspat. Er beschrieb 2 Fälle von Pneumonokoniose 1. und 2. Grades, als Ursache wurden Kaolin und Feldspat angeschuldigt.

Erstmals wurde von *Gärtner* 1940 auf eine silikogene Wirkung von Kaolin allein hingewiesen. Er untersuchte mittels der Röntgen-Feinstrukturuntersuchung mehrere Staublungen von Porzellanarbeitern und fand Lungen, die nur Kaolin oder Sillimanit enthielten. Es wurde daraus gefolgert, daß Kaolin und Sillimanit eine Lungenfibrose erzeugen können, ohne Anwesenheit von Quarz.

Als Kuriosum sei erwähnt, daß der Amerikaner *Cohn* 1941 ein

Kaolingranulom der Magenschleimhaut bei einem 37jährigen Mann feststellte, der wegen Ulkusbeschwerden 8 Jahre lang Magenpulver, kolloidalen Kaolin enthaltend, einnahm!

In den letzten Jahren wurden von klinischer Seite Pneumokoniosen beschrieben, die nur durch Kaolin allein verursacht sein sollen.

Tara und *Trouard-Riolle* veröffentlichten 1948 unter dem Titel: «Pneumonoconiose due au Kaolin» 2 Fälle. Es handelt sich um Arbeiterinnen einer pharmazeutischen Fabrik in Paris, deren Arbeit in Sieben und Abfüllen von Kaolin (*Bolus alba*) in kleine Papiertüten bestand. Arbeitsdauer 16 bzw. 20 Jahre! Bei beiden Frauen stellten sich Dyspnoe, Husten mit Auswurf, Herzklopfen und Abmagerung ein. Die Röntgenuntersuchung der Lungen zeigte das typische Bild von «Schneeflockengestöber» bei beiden Patientinnen. Die mineralogisch-chemische Untersuchung des Betriebsstaubes wies keine freie Kieselsäure auf.

Plauchu und *Chabanon* beschrieben 1948 einen Fall von pseudotumoröser Lungenverschwielung bei einem Arbeiter aus einer Steinplattenfabrik, der 12 Jahre dem Staub von Kaolin und Feldspat ausgesetzt war. Eine pathologisch-anatomische Untersuchung wurde nicht durchgeführt.

Und endlich veröffentlichte 1950 *Bastienier* «un cas de pneumoconiose attribué au Kaolin» bei einer 52jährigen Frau, die als Arbeiterin in der Fayenceindustrie 39 Jahre lang mit dem pneumatischen Bespritzen von Fayence «à l'état de bisquit» beschäftigt war. Die Farbe, die gespritzt wurde, bestand aus Kobaltoxyd und Kaolin in wäßriger Suspension.

Zusammenfassend stellen wir fest, daß in der Literatur, besonders der letzten Jahre, Kaolin immer mehr als Ursache von Pneumokoniosen, besonders seitens der Kliniker, angesehen wird. Ein zwingender Beweis, daß Kaolin tatsächlich silikogene Eigenschaften besitzt, kann jedoch an Hand der zitierten Fälle nicht erbracht werden.

Neuerdings macht *Baader* auf die Bildung von Kaolingranulomen bei der therapeutischen Pleuraverödung aufmerksam. Er lehnt diese Methode als gefährlich ab.

Tabelle 1

<i>Autor</i>	<i>Jahr</i>	<i>Tier</i>	<i>Material und Menge</i>	<i>Methode</i>	<i>Versuchsdauer</i>
<i>Carleton</i>	1924	Meerschw.	China clay 135 cm ³ /2 Std. pro die	Bestäubung Mavrogordato	6 Monate
<i>Carleton</i>	1924	Meerschw.	China clay 65 cm ³ /2 Std. pro die	Bestäubung Mavrogordato	9 Monate
<i>Carleton</i>	1924	Meerschw.	China clay 65 cm ³ /2 Std. pro Woche	Bestäubung	?
<i>Haynes</i>	1931	Meerschw.	China clay 140 cm ³ /2 Std. pro die	Bestäubung	64 Woch.
<i>Kettle</i>	1932	Maus	Kaolin $\frac{1}{2}$ -1 cm ³ 3 %	Subkutan	?
<i>Kettle</i>	1932	Meerschw.	Kaolin 3 cm ³ 3-4 %	Intratrach.	336 Tage
<i>Kettle</i>	1934	Meerschw.	Kaolin	Intratrach.	163-505 Tage
<i>Kettle</i>	1934	Meerschw.	Kaolin 1 $\frac{1}{2}$ -3 cm ³ = 2-3 g/100	Intratrach.	336-505 Tage
<i>Kettle</i>	1934	Meerschw.	Kaolin idem + tote Tbc-Bazillen	Intratrach.	112 Tage
<i>Giese</i>	1934	Kaninchen	Tonstaub 1-10 μ	Intravenös	17 Monat.
<i>Cohn</i>	1941	Ratte	Koll. Kaolin 20 % in Liquid, petrol. 2-4 μ	Injektion in Magen- mukosa	4 Monate
<i>Cohn</i>	1941	Ratte	idem	per os. Magen kürettiert	4 Monate
<i>Belt</i>	1945	Ratte	Kaolin 1 $\frac{1}{2}$ -2 cm ³ = 100 mg	Intratrach.	8 Monate
<i>King</i>	1948	Ratte	South Wales Kaolin 1 cm ³ = 50-60 mg	Intratrach.	60 Tage
<i>King</i>	1948	Ratte	Cornish Kaolin untreated	Intratrach.	161 Tage
<i>King</i>	1948	Ratte	1 cm ³ = 50-60 mg Cornish Kaolin ignited 1 cm ³ = 50-60 mg	Intratrach.	140 Tage

Tabelle 2

Zellulär-entzündl. Reaktion Phagozyten	Gewebsreaktionen		Bemerkungen
	Riesenzellen	Fibrose	
.		-	
.		.	
++	-	-	Jeweilige Reinigung der Lungen in den bestäubungsfreien Intervallen
++	-	++	Nach 39 Wochen beginnende Fibrose. Nach 64 Wochen «definite Fibrosis»
.		+	Active dust
.		(+)	Active dust
++	+		Active dust
++	+	+++	Konzentrisch geschichtete fibröse Knötchen
-	+++	-	Riesenzellen mit schaumigem Aussehen
++	+	+	Granulom
...	+	+	Granulom
++	+	++	Knötchenförmige Fibrose (8 % freie SiO ₂ u. 12 % Serizit)
	-	-	Reticulinosi
..			
++	-	-	Reticulinosi

II. Experimenteller Teil

Literaturübersicht über Tierversuche mit Kaolin

Als erster führte *Carleton* im Jahre 1924 Bestäubungsversuche mit China clay (Kaolin) am Meerschweinchen durch, und erhielt nach 9 Monaten Versuchsdauer eine leichte Fibrose der Lungen. Dies veranlaßte ihn, auf die Möglichkeit einer lungenschädigenden Wirkung des Kaolins beim Menschen hinzuweisen. 7 Jahre später (1931) konnte *Haymer* die Versuche von *Carleton* vollauf bestätigen. In Inhalationsversuchen mit Kaolin am Meerschweinchen konnte er, bei genügend hoher Dosierung, eine «definite fibrosis» erzeugen. 1932 reihte *Kettle* Kaolin, ebenfalls auf Grund von Tierversuchen, unter die «active dusts» ein, zum Unterschied zu anderen Stäuben, die er als harmlose «inert dusts» bezeichnete.

Die Tabelle 1 orientiert über die in der Literatur veröffentlichten Tierversuche mit Kaolin.

Auffallend sind die großen Differenzen der Versuchsergebnisse, nicht selten berichtet der gleiche Autor über verschiedene Reaktionen. Dies dürfte einerseits vom verwendeten «Material» abhängig sein, das hinsichtlich Reinheit – oft verunreinigt, Resultate unbrauchbar – Menge, Kristallgröße usw. starke Schwankungen aufweist. Von Bedeutung ist auch die Wahl der Tierart und der Applikationsart, sowie die Dauer des Versuches.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Versuchsergebnisse von *Kettle* (1934), der bei intratrachealer Verabreichung von Kaolin in der Lunge des Meerschweinchens keine oder nur eine geringe Fibrose feststellen konnte. Bei gleichzeitiger Verabreichung der gleichen Menge Kaolin zusammen mit abgetöteten Tuberkelbazillen konnte er dagegen nach 112 Tagen Versuchsdauer Bildung fibrotischer Knoten mit konzentrisch geschichteten kollagenen Fasern beobachten.

Cohn gelang es, sowohl durch Injektion von Kaolin in die Magenmukosa als auch durch orale Verabreichung von Kaolin, nach vorhergegangener Kürettierung der Magenschleimhaut typische Fremdkörpergranulome der Magenmukosa zu erzeugen.

Eigene Untersuchungen

Auf Grund der vorausgehenden Ausführungen stellte sich für uns die Frage, welche Gewebsreaktion Kaolin auslöst.

Besonderes Interesse beansprucht diese Frage im Rahmen der systematischen tierexperimentellen Staubprüfungen der Zürcher Silikosearbeitsgemeinschaft, die als Ergänzung zu pathologisch-anatomischen, klinischen, mineralogisch-petrographischen und chemischen Untersuchungen von großer Bedeutung sind, da sie uns in die Lage setzen, zwischen pathogenen und nicht pathogenen Stäuben zu unterscheiden.

Zudem wurde bezweckt, eine einwandfreie Versuchsanordnung

zu treffen, das heißt, mit eindeutig mineralogisch charakterisiertem Kaolin zu arbeiten. Die in der Literatur gemachten Angaben befriedigen in dieser Beziehung nur in den seltensten Fällen.

Abb. 1



Abb. 2



Abb. 1. Röntgendiagramm von Quarz. Abb. 2. Röntgendiagramm von Kaolin (Fraktion A und B). Aufgenommen mit Fe-Strahlung

Verwendetes Material

Vom reinen Handelskaolin wurden durch Schlämmen zwei Fraktionen hergestellt*, die eine um $10\ \mu$, die andere kleiner als $3\ \mu$. Beide Fraktionen wurden auf das Vorhandensein von Quarz mit dem Polarisationsmikroskop und röntgenographisch geprüft, wobei die Fraktion bis zu $3\ \mu$ zusätzlich zur elektronenmikroskopischen Untersuchung gelangte* (vgl. Abb. 1, 2 und 3).

Mikroskopisch konnte kein Quarz nachgewiesen werden. Elektronenmikroskopisch sind in der Fraktion bis zu $3\ \mu$ nur die Formen des Kaolinites zu sehen und röntgenographisch kann ebenfalls kein Quarz nachgewiesen werden.

Versuchsanordnung

1. Intraperitoneale Versuche an Mäusen

Es wurden 1%ige sterile wäßrige Aufschwemmungen von Kaolin in 2 Fraktionen (Fraktion A = um $10\ \mu$, Fraktion B = bis zu $3\ \mu$) hergestellt, und insgesamt 67 Mäusen je $0,5\ \text{cm}^3$ (= 5–10 mg) intraperitoneal injiziert (intraperitonealer Mäusetestversuch nach *Rüttner*). Die Tiere wurden anfänglich in kurzen, später in längeren Intervallen (2 Std. bis 364 Tage post inject.) getötet. Die intraperitonealen Gewebsveränderungen konnten an 36 Tieren makroskopisch und histologisch verfolgt werden.

* Den Herren Prof. *Gefßner* und Dr. *Bühler* vom Gaslabor der ETH sowie Herrn *Willy* vom Mineralogischen Institut der ETH möchte ich für ihre freundliche Hilfe an dieser Stelle bestens danken.



Abb. 3

Elektronenmikroskopische Aufnahme von Kaolin-Fraktion B.

Vergr. 15 000

Weiter wurden sämtliche Schnitte mit dem Polarisationsmikroskop untersucht, vereinzelte wurden der Mikroinzineration unterzogen und hierauf kristalloptisch untersucht (Technik vgl. *Rüttner* und *De Quervain*).

Quarz konnte nicht gefunden werden, allerdings nähert sich die Lichtbrechung des Kaolinites bei der Erhitzung auf 500° noch weiter derjenigen des Quarzes und erschwert so die Bestimmung. Außerdem wurde die bei der Mikroinzineration gewonnene Asche elektronenmikroskopisch untersucht. Das Bild zeigt die Blättchen des Kaolinites zum Teil noch in pseudohexagonaler Ausbildung, zum größeren Teil jedoch in unregelmäßig begrenzten Lamellen. Auch in diesem Material war kein Quarz nachweisbar.

2. Intrapleurale Versuche an Ratten

Geprüft wurde Kaolin in 10%iger Suspension, $0,2 \text{ cm}^3$ ($= 20 \text{ mg}$), wie er von *Mordasini** zur künstlichen Pleuraxerodung beim Menschen verwendet wird (elektronenmikroskopisch ist nur Kaolinit in sehr feiner Korngröße, um 1μ , erkennbar), und Kaolin, Fraktion A ($= 10 \mu$) in 1%iger Suspension, $0,2 \text{ cm}^3$ ($= 2-5 \text{ mg}$).

Technik: Die Ratten wurden in Äthernarkose in Rückenlage gebracht, der Pleuraraum mittels 14er Record-Nadel in der mittleren Axillarlinie re auf Höhe des 4.-5. Inter-costalraums angestochen. Um das Gelingen des Versuches sicherzustellen, haben wir einen äußerst einfachen Manometer konstruiert, der es ermöglichte, festzustellen, wann und ob sich die Nadel im Pleuraraum befand. Eine kapillare U-förmige Glaskanüle, deren 2 Schenkel eine Höhe von 15 cm hatten, wurde bis auf halbe Höhe mit verdünnter Methylenblaulösung aufgefüllt, das U-Rohr mit Heftpflaster auf einem Brettchen befestigt und an einem Ständer fixiert. Das U-Rohr wurde an einem Ende durch einen

* Für Überlassung des Kaolins sei Herrn Dr. *Mordasini*, Bern, bestens gedankt.

Gummischlauch mit einem Dreiweghahn verbunden, an dessen einem Ende die Injektionsnadel angebracht war, während am anderen Ende die mit der Kaolinsuspension gefüllte Spritze saß. Nachdem die Nadel durch die Interkostalmuskulatur des Tieres durchgestoßen worden war, wurde die blaue Flüssigkeitskapillare beobachtet. Befand sich die Nadel im freien Pleuraraum, so konnten, bei jeder In- und Expiration des Tieres, Exkursionen von einigen Zentimetern in der Kapillare festgestellt werden. Durch rasches Umstellen des Dreiweghahnes wurde dann die Kaolinsuspension ($0,2 \text{ cm}^3$) gespritzt, dann nochmals kontrolliert, daß wir uns immer noch im Pleuraraum befanden, und endlich die Nadel wieder entfernt. Alle 13 Ratten haben diesen «Eingriff» anstandslos überstanden.

Die makroskopischen und histologischen Veränderungen wurden an insgesamt 10 Ratten verfolgt. Die ersten Tiere wurden am 90., die letzten am 392. Tage post inject. getötet.

3. Intrapulmonale Versuche an Ratten

Je 1 cm^3 1%iger wäßriger Kaolinaufschwemmung der Fraktion B ($= 3 \mu$), entsprechend 10–15 mg, wurde 10 Ratten in Äthernarkose intratracheal instilliert (Methode nach Kettle). Die Tiere wurden in größeren Abständen getötet (175–365 Tage post inject.) und die Veränderungen an insgesamt 6 Tieren histologisch untersucht. Ferner wurden die Präparate mit dem Polarisationsmikroskop und durch Mikroinzineration kristallographisch untersucht.

Versuchsergebnisse

1. Intraperitoneale Versuche an Mäusen

Makroskopische Befunde

Bei beiden Versuchsreihen (mit Fraktionen A und B) erhielten wir so einheitliche Veränderungen, daß sich eine getrennte Beschreibung erübrigt.

Nach 2 und 4 Stunden war das Peritoneum parietale stark hyperämisch, beim Eröffnen der Bauchhöhle entleerte sich klare, geruchlose, wäßrige Flüssigkeit. Der Kaolin hatte sich bereits in kleine, kaum stecknadelkopfgroße bis haferkorngroße, meist abgetlichte weißliche Herde in der Peritonealhöhle verteilt. Die größeren Herde fanden wir meist an der Einstichstelle am Peritoneum parietale, die kleinen Stippchen im Mesenterium, Omentum, und mit Vorliebe am Ligamentum gastro-lienale, im Pfortadergebiet und im Ligamentum gastro-hepaticum. Auch das Peritoneum viscerale, das Mesenterium und die Ligamente waren stark hyperämisch.

Bei längerer Versuchsdauer (3 Tage) war die Hyperämisierung der Serosa nur noch schwach ausgeprägt, Exsudat fehlte vollständig. Nach 7 Tagen und später war die Serosa absolut reizlos, spiegelnd. Auch im weiteren Verlaufe fanden wir meist größere Kaolindeposits am Peritoneum parietale entsprechend der Einstichstelle, währenddem die Ablagerungen im Mesenterium und Omentum, in den Ligamenten und Serosa von Magen, Leber, Milz und Darm meist stecknadelkopfgroße zeigten. Verklebungen zwischen 2 Darmschlingen oder zwischen Peritoneum parietale und Darmschlingen konnten wiederholt beobachtet werden (22 %), ohne daß Verklebungen die Regel darstellten. Auch nach 364 Tagen war makroskopisch am beschriebenen Bilde keine Änderung feststellbar.

a) *Kaolin, Fraktion A (um 10 μ), 0,5 cm³, intraperitoneal*

Die histologischen Veränderungen der ersten Stunden und am dritten Tage zeigen ein entzündlich-leukozytäres Bild, wie es schon bei Versuchen mit Quarz und Korund (*Rüttner*), Chrysotilasbest (*Behrens*), Berylliumoxyd (*Müller*) sowie mit Graphit und Diamant (*Bovet*) beobachtet wurde. Wir bezeichnen es als *unspezifische entzündliche Frühphase* und verzichten auf die ausführliche Wiedergabe dieser histologischen Befunde.

Nach einer Woche haben bereits Phagozyten die Kaolinstaubablagerungen durchwuchert, mengenmäßig überwiegen sie die Leukozyten, die nur noch in Nestern anzutreffen sind. Gleichzeitig kann erstmals die Bildung von zarten kollagenen Fasern zwischen den Phagozyten in regelloser Anordnung beobachtet werden:

M XLI/1, 7 Tage. (Vgl. Abb. 4 und 5.) Hirsekorngroßes rundliches Staubzellknötchen im Mesenterium. Phagozyten in großer Zahl umgeben die im ganzen Knötchenbereich anzutreffenden Kristalle. An mehreren Stellen Herde von polynuklearen Leukozyten. Selten eine Fremdkörperriesenzelle mit Kristalleinschluß. In der Peripherie des Knötchens sind Fibrozyten zwischen den kollagenen Fasern, in zwei- bis dreischichtiger Anordnung, anzutreffen. Vereinzelt Fibrozyten dringen in das Zentrum des Knötchens. Das Knötchen wird von einem äußerst zarten Gitterwerk von kollagenen Fasern durchsetzt.

Nach 14tätiger Versuchsdauer werden nur noch vereinzelt Leukozyten im Zentrum des Knötchens angetroffen. Es setzt eine bindegewebige Abkapselung ein, immer mehr Fibrozyten und kollagene Fasern dringen in den inneren Knötchenbereich. Auch Fremdkörperriesenzellen treten, besonders an der Peripherie, in größerer Anzahl auf. (Vgl. M XLI/2, 14 Tage, und M XLI/3, 21 Tage.)

Nach 4 Wochen Versuchsdauer ist die *unspezifische entzündliche Frühphase* beendet. Die Leukozyten sind vollständig verschwunden, die bindegewebige Proliferation nimmt deutlich zu:

M XLI/4, 29 Tage. Stecknadelkopfgroßes, spindeliges Staubzellknötchen im Mesenterium. Die reichlich vorhandenen Phagozyten und Fremdkörperriesenzellen phagozytieren die in großer Zahl anwesenden Kaolinkristalle. Das Knötchen wird durch einen kräftigen, kollagenen, konzentrisch geschichteten Saum abgekapselt. Kollagene Fasern durchsetzen das Knötchen in einem engmaschigen Gefüge und verleihen ihm einen bienenwabigen Aufbau.

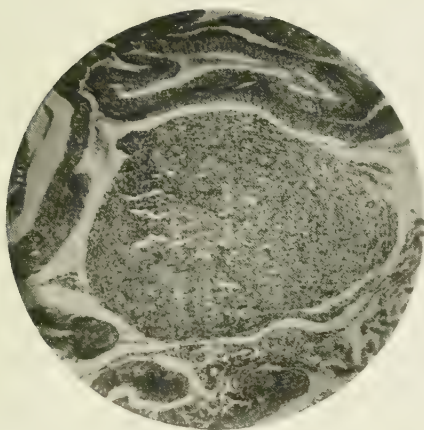


Abb. 4

M XLI/1. 7 Tage. Kaolinstaubzellknötchen im Mesenterium.
Vergr. 45

Nach 99 Tagen beobachtet man eine noch stärkere Durchsetzung mit kollagenen Fasern (M XLI/8, Abb. 6, 7).

Nach 201 Tagen hat sich das Staubzellknötchen fibrös umgewandelt, die *fibröse Spätphase* ist erreicht:

M XLI/10, 201 Tage. Kleines, stecknadelkopfgroßes, spindeliges Knötchen am Omentum. Kräftige, gewellte kollagene Fasern durchwuchern das Knötchen, das im Zentrum praktisch zellos ist und nur aus kollagenen Fasern und Kristallen besteht.

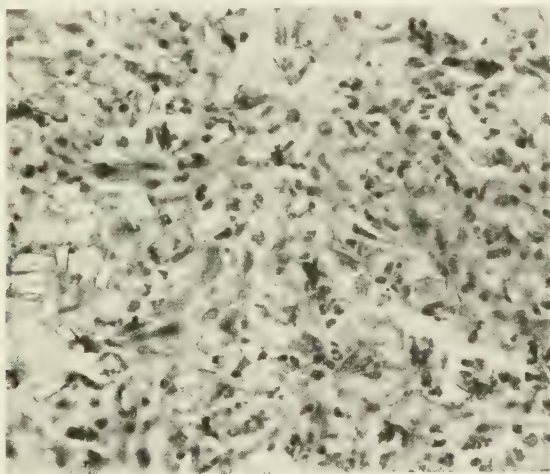


Abb. 5

M XLI/1. 7 Tage. Detailaufnahme von Abb. 4. Neben den Phagozyten und Leukozyten sind die Kaolinkristalle deutlich erkennbar.
Vergr. 450 ×

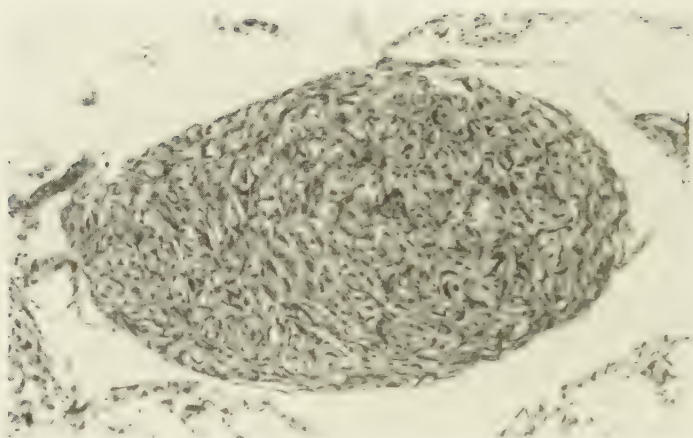


Abb. 6. M XLI/8, 99 Tage. Miliäres Staubzellknötchen mit bienenwabiger Anordnung der kollagenen Fasern. Vergr. 150

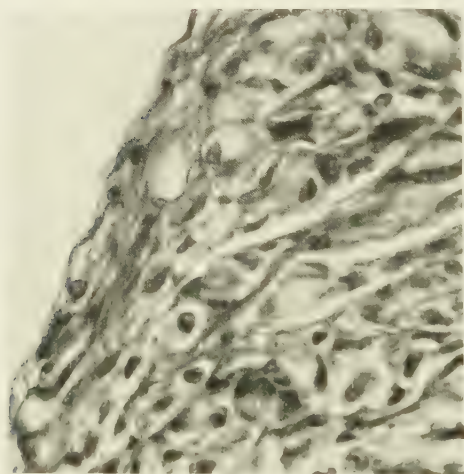


Abb. 7.

M XLI/8, 99 Tage. Detailaufnahme von Abb. 6. Deutlich erkennbar die Phagozyten und Fremdkörperriesenzellen zwischen den kollagenen Fasern. Vergr. 600×

Weiter an der Peripherie treten wir nebst Fibrozyten noch vereinzelte Phagozyten und Fremdkörperriesenzellen.

Nach 307 Tagen bis zu einem Jahr ändert sich im histologischen Bild des fibrösen Staubknötchens nichts mehr:

M XLI/12, 307 Tage (Abb. 8). Gut stecknadelkopfgroßes rundliches fibröses Knötchen auf der Leberkapsel. Zwischen den kollagenen Fasern Kaolinkristalle freiliegend. Als zelluläre Elemente sind nur noch vereinzelte Fibrozyten, und nur sehr selten Phagozyten und Fremdkörperriesenzellen an der Peripherie anzutreffen.

b) Kaolin, Fraktion B (bis $3\ \mu$), $0,5\ \text{cm}^3$, intraperitoneal

In den ersten Stunden und Tagen kommt es zu einem zellulär-entzündlichen Bild, entsprechend den Veränderungen bei Fraktion A. Auch hier wiederum klingt diese *unspezifisch-entzündliche Frühphase* rasch ab, und nach 7 Tagen entsteht das Staubzellknötchen.

Nach 4–5 Wochen ist das Staubzellknötchen weitgehend von konzentrisch geschichteten kollagenen Fasern durchsetzt und abgekapselt:

M XL/5, 35 Tage (Abb. 9). Kaum stecknadelkopfgroßes, rundes fibröses Knötchen im Mesenterium. Dicht konzentrisch angeordnete kollagene Fasern beherrschen das Bild, dazwischen Kaolin teils frei oder intrazellulär in Phagozyten. Die am Rande des Knötchens zwischen den kollagenen Fasern zahlreich anwesenden Fibrozyten fehlen im Zentrum des Knötchens fast vollständig. Die Phagozyten sind im Zentrum verschwunden und in der Peripherie des Knötchens nur vereinzelt anzutreffen.

Nach 99 Tagen (M XL, 8, Abb. 10) und nach 201 Tagen (M XL/10) ändert sich das histologische Bild nicht, und nach 307 Tagen Ver-

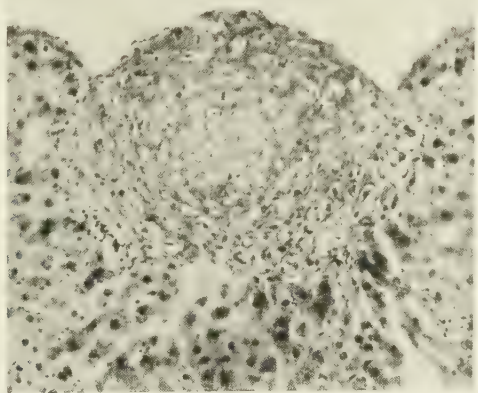


Abb. 8

M XLI/12, 307 Tage. Stecknadelkopfgroßes fibröses Staubknötchen auf der Leberoberfläche.

Vergr. 150×

suchsdauer haben wir das Bild eines *fibrösen, zellarmen Staubknötchens* vor uns:

M. XI/12, 307 Tage (Abb. 11). Kaum stecknadelkopfgroßes, spindeliges Knötchen im Mesenterium. Konzentrisch angeordnete, kräftige kollagene Faserbündel bilden das Knötchen. Im Zentrum sind außer vereinzelt Fibrozyten keine Zellen mehr anzutreffen. Mit dem Polarisationsmikroskop leuchten reichlich Kaolinkristalle im ganzen Knötchenbereich auf.

Vollständigkeitshalber muß noch erwähnt werden, daß bei zu großen Staubablagerungen auch nach Ablauf eines Jahres Knötchen von anderem Bau beobachtet werden konnten. Solche Knötchen wiesen eine Kernzone, aus Kaolinstaub bestehend, und eine fibröse Mantelzone auf. Die Erklärung für dieses Vorkommen sehen wir darin, daß bei primär zu großen Staubablagerungen eine Durchorganisation des Staubdepots nicht stattfinden kann. Der Organismus muß sich mit der fibrösen Abkapselung des Staubherdes begnügen. Diese Beobachtung konnte bei fast allen experimentellen Staubprüfungen gemacht werden (*Rüttner, Behrens, Müller, Bovet*).

2. Intrapleurale Versuche an Ratten

Makroskopische Befunde

Mit beiden Kaolinsuspensionen haben wir gleiche makroskopische Befunde erhalten, so daß wir sie kurz zusammenfassen: Von den total 10 Ratten, die getötet wurden, konnte nur bei 2 Tieren kein Kaolin im Pleuraraum festgestellt werden. Bei den restlichen 8 stellten wir ein bis mehrere kleine, abgeflachte, stecknadelkopfgroße bis hirsekorngroße weißliche Staubherde im Pleuraraum fest. Meist saß ein größerer Herd an der Pleura thoracalis, entsprechend der Einstichstelle, wir haben aber auch Kaolinherde auf der Pleura diaphragmatica aufgefunden. Die kleineren Staubherde waren meist in größerer Anzahl über der Pleura visceralis des Mittel- und Unterlappens verstreut. Eine vollständige Verödung des Pleuraraumes haben wir bei keinem Tier feststellen können. Im Gegenteil bildeten absolut freie Pleurablätter die Regel. Nur bei 2 Tieren (R. 802 und R. 809) haben wir vereinzelte Stränge beobachten können. Die Pleurablätter waren im übrigen absolut glatt, spiegelnd. Der makroskopische Befund im Pleuraraum der Ratte entspricht demjenigen der Peritonealhöhle der Maus.

Mikroskopische Befunde

a) *Bolus alba* 10 % (*Mordasini*, um 1μ), 0,2 cm³, intrapleural

R. 801, 97 Tage. Gut stecknadelkopfgroßes, spindeliges Staubzellknötchen auf der Pleura pulmonalis. Das Knötchen besteht aus Phagozyten in lockerer Anordnung, die die reichlich anwesenden Kristalle zum Teil phagozytieren. Keine Riesenzellen. Das

Abb. 9

M XL/5, 35 Tage. Stecknadel-
kopfgroßes Knötchen mit
konzentrischer Anordnung
der kollagenen Fasern.
Vergr. 150

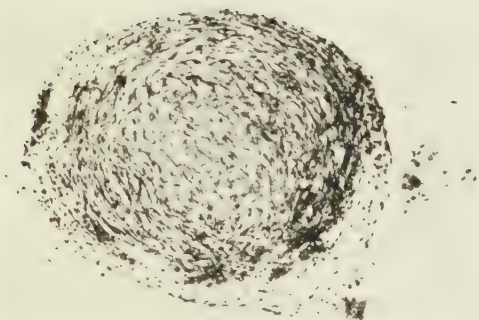


Abb. 10

M XL/8, 99 Tage. Fibröses
Knötchen im Mesenterium.
Vergr. 150

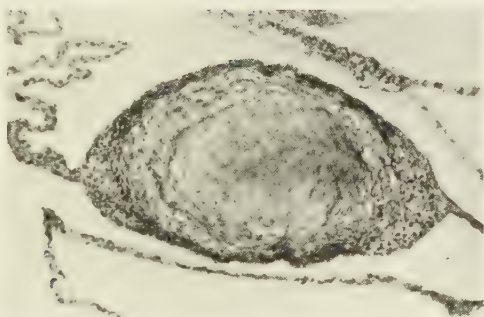
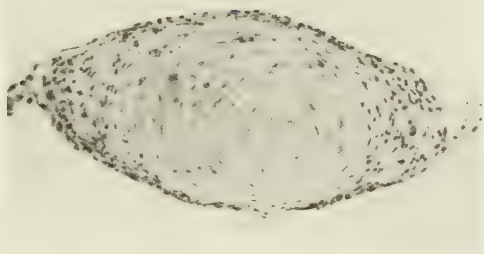


Abb. 11

M XL/12, 307 Tage. Fast zell-
loses fibröses Kaolinknöt-
chen.
Vergr. 225 ×



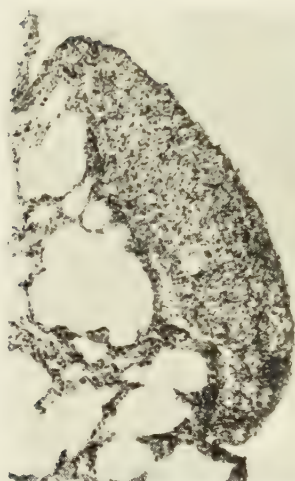


Abb. 12

R. 809, 151 Tage. Mäßig fibrosiertes Staubzellknötchen auf der Pleura pulmonalis.
Vergr. 150

Knötchen wird durch kollagene Fasern in 1–3schichtiger Anordnung abgekapselt. Weitere kollagene Fasern dringen zwischen den Phagozyten in das Knötcheninnere vor und bilden ein zartes Gitterwerk. An einer Stelle ist ein Nest mit Leuko- und Lymphozyten anzutreffen. Lungengewebe intakt.

Auch nach 249 Tagen (R. 803) können wir das genau gleiche Bild feststellen. Zu einer stärkeren Fibrosierung kommt es nicht.

b) *Kaolin, Fraktion A (um 10 μ), 0,2 cm³, intrapleural*

R. 808, 90 Tage. Kleinhirsekorngroßes, langgezogenes, spindeliges Knötchen an der Pleura parietalis. Das Knötchen besteht aus Phagozyten und vielen Fremdkörperriesenzellen. Starke Phagozytose der im ganzen Knötchenbereich vorhandenen Kristalle. Das Knötchen wird durch ein Gitternetz von kollagenen Fasern durchsetzt.

Auch hier kommt es mit längerer Versuchsdauer nicht zu einer stärkeren Fibrose (vgl. Abb. 12 und 13).

Bei Tier R. 811 (249 Tage) und R. 812 (392 Tage) finden wir weiter ein ähnliches Bild: Staubzellknötchen mit Bildung eines eher sparlichen kollagenen Fasergerüsts. Die nach 90 Tagen reichlich vorhandenen Fremdkörperriesenzellen werden nur noch selten angetroffen, um nach 392 Tagen Versuchsdauer vollständig zu fehlen.

3. *Intrapulmonale Versuche an Ratten*

Histologisch stellten wir bei allen zur Untersuchung gelangten Lungen akute und chronische Bronchitiden fest, wobei es bei einzelnen Versuchstieren zu pneumonischen Veränderungen und zur Abszeßbildung kam.

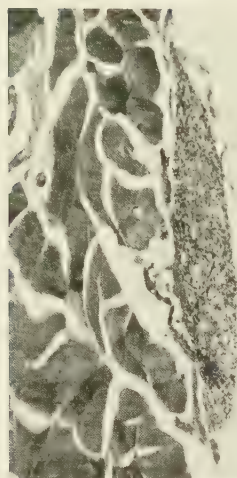


Abb. 13

R. 811, 249 Tage. Spindeliges Staubzellknötchen auf der Pleura parietalis.
Vergr. 150

Diese entzündlichen Vorgänge haben die Untersuchung sehr erschwert. So konnten wir in keinem Schnitt eindeutige Staubherde feststellen. Auch polarisationsmikroskopisch und mittels Mikroinzineration konnte kristalloptisch kein Kaolin nachgewiesen werden. Dieser Versuch ist nicht verwertbar, und die Begründung sehen wir darin, daß wir mit zu kleinen Mengen Material gearbeitet haben. Eine Wiederholung der intrapulmonalen Versuche an Ratten unter Verwendung größerer Mengen Kaolin ist im Gange.

III. Besprechung der Versuchsergebnisse

Bei den *intraperitonealen Versuchen mit Kaolin* an Mäusen kann, ganz unabhängig von der verwendeten Fraktion, in den ersten Tagen eine entzündlich-leukozytäre Reaktion festgestellt werden, die mit den Beobachtungen von *Rüttner* bei Quarz und Hornblendeasbest, *Behrens* bei Chrysotilasbest, *Müller* bei Berylliumoxyd und *Bovet* bei Graphit und Diamant übereinstimmt und die wir als *unspezifische entzündliche Frühphase* bezeichnen.

Diese Frühphase klingt im Verlaufe der ersten 2–3 Wochen ab. Phagozyten treten bald, anstelle der Leukozyten, von der Peripherie her in die Staubansammlungen ein, es kommt zur Bildung des *Staubzellknötchens*.

Bei den Versuchen mit Fraktion A (um $10\ \mu$) wird im Verlaufe der nächsten Monate das Staubzellknötchen allmählich von kollagenen Fasern durchsetzt. Die Faserbildung nimmt ständig zu, und nach 6–7 Monaten ist das Staubzellknötchen in ein faserreiches, zellarmes Knötchen umgewandelt. Wir bezeichnen diese Veränderung als die *fibröse Spätphase*. Phagozyten und Fremdkörperriesenzellen sind nur noch an der Peripherie anzutreffen, im Zentrum des Knötchens sind die Kaolinkristalle engmaschig durch kollagene Fasern abgekapselt. Nach einjähriger Versuchsdauer läßt sich kein anderer Befund erheben.

Bei den Versuchen mit Fraktion B (bis zu $3\ \mu$) beginnt die Faserbildung ungefähr zur gleichen Zeit wie bei der Fraktion A, sie ist aber wesentlich intensiver, so daß bereits *nach 35 Tagen* Versuchsdauer sich das Staubzellknötchen in ein *konzentrisch geschichtetes, zellreiches Faserknötchen* umgewandelt hat. Mit zunehmender Versuchsdauer verschwinden die zellulären Elemente immer mehr, nach 5–6 Monaten findet sich ein zellarmes, nach 9–10 Monaten ein *fast zellloses, konzentrisch geschichtetes fibröses Knötchen*, das histologisch, ohne kristalloptische Analyse, von einem experimentellen Silikoseknötchen (*Rüttner*) nicht unterschieden werden kann.

Besonders sei hervorgehoben, daß Riesenzellen vom Typus der Fremdkörperriesenzellen in den Versuchen mit Fraktion B nicht gefunden werden konnten, deshalb kommt die fibrogenetische Wirkung von Kaolin bei Verwendung dieser Fraktion ganz besonders deutlich zum Ausdruck.

Die Erklärung für die Tatsache, daß Fremdkörperriesenzellen nur bei den Versuchen mit Fraktion A aufgefunden werden konnten, sehen wir darin, daß Fremdkörperriesenzellen nur dann auftreten, wenn der Fremdkörper, das heißt der Kaolinkristall, größtmäßig die gewöhnlichen Phagozyten übertrifft und deshalb von ihnen nicht einverleibt werden kann.

Die Kaolinkristalle werden während der Versuchsdauer nicht verändert, insbesondere findet keine Auflösung statt, was mineralogisch erhärtet werden konnte.

Eine Verödung des *Pleuraspaltes bei der Ratte* konnte nicht erreicht werden, vielmehr hat sich Kaolin in kleine Staubablagerungen

auf der Pleuraoberfläche verteilt, und diese Staubherde sind durch Einwucherung von Phagozyten und Fremdkörperriesenzellen (letztere nur bei Fraktion A) sowie durch bindegewebige Abkapselung und durch Wucherung mit kollagenen Fasern zu Knötchen umgewandelt worden, die mit Fremdkörpergranulomen verglichen werden können.

Die Befürchtungen von *Baader*, das heißt Bildung lokaler Staubgranulome in der menschlichen Pleura bei der künstlichen Verödung mit Kaolin, konnten im Tierversuch bestätigt werden. Fälle von künstlicher Pleuraverödung mit Kaolin beim Menschen, die pathologisch-anatomisch geprüft wurden, sind uns bis heute nicht bekannt und Vergleiche deshalb nicht möglich. Eine Abklärung der Humanpathologie in dieser Richtung wäre angezeigt.

Zusammenfassung

Im intraperitonealen Mäuseversuch wurde die fibrogenetische Wirkung des Aluminiumsilikates Kaolin (*Bolus alba*) geprüft. Bei Verwendung einer feinkörnigen Kaolinfraction (bis zu 3μ) kam die fibrogenetische Wirkung besonders deutlich zum Ausdruck. Nach 9–10 Monaten Versuchsdauer entstanden fast zellulose, konzentrisch geschichtete Faserknötchen, die histologisch von experimentell erzeugten Silikoseknötchen nicht unterschieden werden können.

Im Rattenversuch konnte mit Kaolin keine Verödung des Pleuraspaltes erzielt werden.

Literaturverzeichnis

Baader, E.: Schweiz. med. Wschr., 80, 1212; 1951. — *Bastienier, H.*: Arch. Belg. med. soc. etc., 8, 81; 1950. — *Bebrens, W.*: Schweiz. Zschr. f. allg. Path. u. Bakt., 14, 275; 1951. — *Belt, T.H.* und *Kind, E.J.*: Med. research council. Spec. Rep. No. 250, 29; 1945. — *Bouchard, Mme, Fortat Ph., Marguet M.*: Rev. de la Tubc., 11, 534; 1947. — *Bovet, P.*: im Druck. — *Bindley, G.W.* und *Robinson, K.*: Min. Mag., 27, 242; 1946. — *Bühler, H., Rüttner, J., Willy, W.*: im Druck. — *Carleton, H.M.*: Jour. of Hyg., 22, 238; 1924. — *Cohn, A.L., Whyte, A.S., Weyrauch, H.B.*: J.A.M.A., 117, 2225; 1941. — *Egger, K., Good, H.*: Schw. Z. Tbc., 2, 24; 1950. — *Gärtner, H.*: Arch. f. Gewerbepath., 10, 151; 1940. — *Gärtner, H.*: Reicharbeitsblatt, 20, III, 7; 1940. — *Giese, W.*: Verhandlg.

Deutsch. Path. Gesellschaft, 27, 272; 1934. — *Gudjonsson, Sk. V.* und *Jacobson, C. J.*: Jour. of Hyg. (Cambr.), 34, 166; 1934. — *Gudjonsson, Sk. V.*: Arch. f. Gewerbepath., 4, 748; 1933. — *Hagen, J.*: Arch. f. Gewerbepath., 9, 621; 1939. — *Hagen, J.*: Reichsarbeitsblatt, 20, III, 2; 1940. *Haynes, F.*: Jour. of Hyg., 31, 96; 1931. — *Kaestle, C.*: Fortschr. a. d. Gebiet d. Rö-Strahl., 53, 267; 1936. — *Kettle, E. H.*: Jour. of Path. and Bact., 35, 395; 1932. — *Kettle, E. H.* und *Hilton, R.*: Lancet, 1, 1190; 1932. — *Kettle, E. H.*: Lancet, 1, 889; 1934. — *Kettle, E. H.*: Jour. of Path. and Bact., 38, 201; 1934. — *King, E. J., Harrison, C. V.* und *Nagelschmidt, G.*: Jour. Path. Bact., 60, 435; 1948. — *Meiklejohn, A.*: Brit. J. industr. med., 6, 230; 1949. — *Meyer, W.*: Farbenzeitung, 43, 1349 (1938). — *Middleton, E. L.*: Lancet, II, 1 u. 59; 1936. — *Moeller, P. F.*: Acta Radiol., 15, 587; 1934. — *Mordasini, E. R.* und *Sigbart, H.*: Schw. med. Wschr., 80, 386; 1950. — *Müller, P.*: Schw. Zschr. Path. u. Bakt.; 1952. — *Pancoast, H. K.* und *Pendergrass, E. P.*: Am. Jour. of Roentg., 26, 556; 1931. — *Plauchu, M.*, und *Chabanon R.*: Lyon méd., 179, 169; 1948. — *Rüttner, J. R.* und *de Quervain, F.*: Zschr. f. Unfallmed., 40, 1; 1947. — *Rüttner, J. R.*: Zschr. f. Unfallmed., 1, 66; 1950. — *Rüttner, J. R.*: Schw. Zschr. allg. Path. u. Bakt., 13, 1; 1950. — *Rüttner, J. R.*: Vjschr. d. Naturforsch. Ges. Zch., 95, Beiheft 2/3, 73; 1950. — *Rüttner, J. R., Bovet, P., Weber, R.* und *Willy, W.*: Naturwissenschaften 39, 332 (1952). — *Röfle, R.*: Beiträge z. Kl. d. Tbc., 47, 325; 1921. — *Stöcklin, H.*: Schw. med. Wschr., 48, 1241; 1946. — *Sundius, Bygden, Bruce*: Ber. dtsch. Ker. Ges., 17, 2; 1936. — *Tara, S.* und *Trouard-Riolle*: Arch. mal. profess., 9, 292; 1948. — *Vollrath, L.*: Beiträge z. Kl. d. Tbc., 47, 237; 1921.

Curriculum vitae

Am 16. Februar 1923 wurde ich als Sohn des Anton Weber in Florenz geboren. Bürger von Wohlen (Aargau).

Die Primar- und Mittelschulen besuchte ich an den staatlichen Schulen in Florenz und schloß mit der Maturitätsprüfung im Sommer 1942 am Liceo scientifico ab. Die Ergänzungsprüfung für die eidgenössische Matura bestand ich im Frühling 1943 in Zürich. Das Medizinstudium begann ich im Herbst 1942 in Fribourg. Die klinischen Semester belegte ich in Zürich und schloß mit dem Staatsexamen im Frühling 1949 meine Studien ab.

Seit Herbst 1949 bin ich als Assistent am Schwesternhaus vom Roten Kreuz in Zürich tätig.

